Aus dem pathologischen Institut der Universität Würzburg.
Vorstand: Professor Dr. H. Groll.

Ueber unreife maligne Sympathicusgeschwülste.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

vorgelegt von

Harald Hepting
Zahnarzt aus Furtwangen im Schwarzwald.

Würzburg 1937
Buchdruckerei Richard Mayr

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Dozent Dr. Erich Müller

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

In Dankbarkeit
meinen lieben Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549802_0262

Tumoren, die bezüglich ihrer Entstehung aufs engste mit dem sympathischen Nervensystem zusammenhängen, sind eine nicht ganz selten beobachtete Erscheinung. Sie wurden in der Literatur der letzten Jahrzehnte in großer Zahl beschrieben. Truncus sympathicus, Ganglien, Paraganglien oder Nebennierenmark bilden dabei die hauptsächlichsten Ausgangspunkte.

Unter Berücksichtigung des Reifungsgrades und der Histogenese kann man diese Tumoren in verschiedene Grade einteilen. So hat Herxheimer drei Tumorgruppen aufgestellt:

1. Neuroblastome. Sie bestehen in der Hauptsache aus Sympathicusbildungszellen.

2. Ganglioneurome. Sie werden gebildet überwiegend aus marklosen Nervenfasern. Daneben finden sich Ganglienzellen.

3. Paragangliome. Ihr charakteristisches Merkmal sind die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarkes und der Paraganglien.

In den vorliegenden Ausführungen sollen nur die Neuroblastome näher behandelt werden. Im Gegensatz zu den Ganglioneuromen und Paragangliomen sind Neuroblastome oder Sympathicoblastome eine verhältnismäßig seltene Geschwulstart, in deren Deutung verschiedene Auffassungen sich finden. Es soll daher kurz die Literatur, die sich mit den Fällen der Sympathicoblastome beschäftigt, gestreift werden.

Landau und Herxheimer führen eine ganze Reihe von englischen, amerikanischen und auch deutschen Autoren an, die in den zur Diskussion stehenden Geschwülsten maligne Sarkome sahen (Dalton, Gade, de Ruyter, Heaton, Pitt, Orr, Parker, Pepper, Amberg, Richards, Hutchinson, Tileston, Wolbach, Bruck, Shukowsky, Hecht). Hierhin gehörige Beobachtungen wurden besonders im Bereiche der Nebennieren und der Leber gemacht. Histologische Befunde wie lymphozystenähnliche, kleinzellige Elemente, sowie Malignität und Neigung zu Nekrosen und Hämorrhagien charakterisieren diese Art von Ge-

schwülsten. Diese Anschauung wurde jedoch gründlich verbessert durch die Forschungen und Ergebnisse einer Reihe von jüngeren Autoren.

Küster, der zwei Fälle beschrieb — und später auch Lapointe und Lecène — hat zuerst zwei wesentliche Punkte in seiner Arbeit angeführt. Seinen ersten Fall beobachtete er an einem 14 Monate alten Kinde. Er fand an der rechten Nebenniere einen Tumor, der die Größe einer kleinen Taschenuhr hatte. Die Leber, sowie das Mark der linken Nebenniere waren von Tumormassen durchsetzt. Die Zellen zeigten einen chromatinreichen Kern von runder Form, der aber nur spärlich, in der Hauptsache fast gar nicht von Protoplasma umgeben war. Als Zwischensubstanz konnte Küster eine feinfaserige, filzige Fibrillenstruktur feststellen. Beim zweiten Fall handelte es sich um einen Tumor, der Faustgröße besaß und in der Nebenniere lokalisiert war. Der histologische Befund glich dem des ersten Falles. Beidesmal waren außerdem Blutungen vorhanden.

Küster stellte fest, daß die Tumorzellen sich haufenweise zusammenschlossen, sich oft an die Peripherie einer Hohlkugel legten, deren Inhalt ein feinfaseriges Netz von Fibrillen war. Diese Hohlkugeln nannte er „Rosetten", die später von Wiesel als „Markballen" und von Schilder als „Gliaballen" bezeichnet wurden. Pick nannte sie „Sympathogonienkapseln." Küster untersuchte weiter die fibrilläre Zwischensubstanz mit dem Resultat, daß sie sich ganz anders verhielt als das Fasergewebe eines Sarkoms. Mit van Gieson färbten sich die Fibrillen gelb. Seine Untersuchungen bestimmten ihn, diese Tumore als Gliome zu bezeichnen. Hierbei betrachtet Küster den Tumor der Nebenniere als primär, während die Befunde in der Leber als Metastasen zu werten sind.

Zu dieser „Gliomtheorie" bekannte sich auch Schilder. Er faßt die wichtigsten Eigenschaften seiner Beobachtungen wie folgt zusammen: „Der Tumor wurde bei einem 7-tägigen Kinde, das infolge eines während der Geburt erlittenen Schädeltraumas gestorben war, gefunden. Schon die makroskopische Besichtigung erwies, daß der Tumor dem Sympathicus angehöre, da der Grenzstrang von beiden Seiten in das spindelige Gebilde untertauchte. Mikroskopisch fiel am Tumor vor allem der außerordentliche Zellreich-

tum auf. Zwischen den Zellen lag eine sehr charakteristische, feinfibrilläre, mit van Gieson sich gelb färbende Grundsubstanz, die sich bei starker Vergrößerung als Filzwerk feinster Fasern erwies. Die Zellen wiesen in der Regel kein Protoplasma auf und die Kerne waren außerordentlich chromatinreich. Besonders auffallend waren größere Anhäufungen der feinfibrillären filzartigen Grundsubstanz, die von Kernen eingesäumt wurden. Wir bezeichneten sie als Gliaballen. Der Tumor zeigte trotz seiner Kleinheit eine ausgesprochene Malignität: Er infiltrierte das Gewebe des Smypathicus, durchbrach seine Kapsel und brach in Gefäße ein." Es lag also hier histologisch dasselbe charakteristische Bild wie bei den Fällen Küster's vor. Die Zwischensubstanz hält Schilder für Glia und bezeichnet seinen Tumor in Übereinstimmung mit Küster, Lapointe und Lecène als Gliom. Schilder war mit diesem Fall der erste, der mit Sicherheit feststellen konnte, daß diese Art der Geschwulst mit dem sympathischen Nervensystem in Zusammenhang steht, da der Tumor vom Bauchsympathicus ausgegangen war.

Eine neue, zuerst von Wright erfolgreich vertretene Theorie führte die Entstehung der Blastome auf die „Bildungszellen des Sympathicus" zurück.

Hier sei eine kurze Bemerkung über die Entwicklung des sympathischen Nervensystems erlaubt: Die ersten Zellen sind die Neurozyten, Abkömmlinge des Medullarrohres. Sie differenzieren sich weiter und werden zu „Sympathogonien". Diese Sympathogonien sind die eigentlichen Bildungszellen des sympathischen Nervensystems. Sie haben ein lymphozytenähnliches Aussehen. Diese Zellen entwickeln sich nun in zwei Richtungen weiter. Es entstehen die „Sympathoblasten" einerseits, und die „Phäochromoblasten" andererseits. Die Sympathoblasten differenzieren sich schließlich zu den Ganglienzellen. Die Phäochromoblasten werden zu chromaffinen Zellen des parasympathischen Systems. Diese Zellen können nun in jeder ihrer Entwicklungsstufe zu wuchern beginnen und entsprechende Geschwulstformen herbeiführen. Je nach dem Differenzierungsgrade, auf welchem die Zellen in dem Augenblick stehen, ergeben sich Tumoren in ausgereiftem Zustand — Ganglioneurome — oder wir erhalten die unausgereiften Neuroblastome.

Sind hierbei z. B. die Sympathogonien in der Mehrzahl, so spricht man von „Sympathogoniomen." Haben sich schon überwiegend Sympathoblasten gebildet, haben wir die „Sympathoblastome" usw. Freilich gibt es immer Zwischenstufen und Übergänge. (Poll).

Schon Marchand glaubte, daß die zelligen Elemente eines Tumors der rechten Nebenniere, den er beschrieb, als unreife Zellen des Sympathicus aufzufassen seien. Wiesel und Kretz waren der Ansicht, daß sich aus den Bildungszellen des Sympathicus blastomatöse Wucherungen bilden können.

Wright hat dann diese Vermutung durch genaue Untersuchung seiner Fälle bewiesen. Er stellte Vergleiche an zwischen Tumorzellen und Tumorstrukturen einerseits und mikroskopischen Präparaten des fötalen Sympathicus und der fötalen Nebenniere andererseits. Dabei stellte er eindeutig fest, daß Tumorzellen und Bildungszellen des Sympathicus morphologisch identisch sind, daß ferner die Rosetten, wie sie in solchen Geschwülsten anzutreffen sind, analoge Formen in den oben genannten fötalen Präparaten des Sympathicus haben. Er beschrieb auch eine bündelförmige Anordnung der Fibrillen im Tumor, die mit Nervenfaserbündeln im embryonalen Sympathicus zu vergleichen war. Daß es sich dabei nicht um Gliafasern handelte, konnte er färberisch nachweisen.

Wright's Ergebnisse lauteten dahin, daß seine Tumoren aus Neurozyten entstanden waren. Er bezeichnete sie somit folgerichtig als „Neuroblastome."

Auch Landau stellte sich gegen die Auffassung Schilders, solche Neubildungen für Gliome zu halten. Er veröffentlichte drei Fälle:

Beim ersten handelte es sich um ein 8 Monate altes Mädchen. Der Tumor von der Größe eines Apfels lag vor der Lendenwirbelsäule. Metastasen waren in der Leber zu finden. Die Nebennieren waren normal. Der Truncus sympathicus war allseits von der Geschwulst umgeben. Diese stand offenbar mit dem Sympathicus in Zusammenhang.

Bei einem 2½jährigen Mädchen fand sich ein weiterer Fall eines ähnlichen Tumors von der Größe einer Mannsfaust. Er lag in der rechten Nebenniere. Metastasen hatten sich in den praevertebralen Lymphknoten, den Rippen und den Schädelknochen gebildet.

Im dritten Fall beobachtete Landau eine Neubildung in beiden Nebennieren mit Metastasen in der gesamten Leber. Dieser Befund ergab sich bei einem neugeborenen Mädchen.

Diese drei Fälle wiesen viele Übereinstimmungen auf. Die Tumorzellen hatten eine runde bis ovale Gestalt. Ihre Größe kam der eines Lymphozyten gleich. Die Kerne waren gleichmäßig groß, rund und chromatinreich von nur spärlichem Plasma umgeben. Bezüglich ihrer Anordnung zeigten sie verschiedene Bilder, von unregelmäßigen Häufchen bis zu Rosettenbildungen. Über diese Rosetten schreibt Landau: „Die Tendenz zur Bildung meist rundlich angeordneter Zellhaufen ist nichts anderes als eine Wiederholung physiologischer Vorgänge der Entwicklung, indem sich am aussprossenden Sympathicus bei der Bildung der ersten sympathischen Ganglien, bei der Absonderung der späteren parasympathischen Zellen, beim Eindringen der sympathischen Bildungszellen in die epitheliale Nebenniere und in den verschiedenen Stadien der Durchwanderung derselben immer wieder der prinzipiell gleiche Vorgang der Zellgruppierung verfolgen läßt."

Die Zwischensubstanz zeigte vereinzelt Bindegewebe, dann aber vor allem feinfaserige Fibrillen, die sich in van Gieson gelb färbten. Daneben konnten die Fasern auch zum Teil parallel zu Bündeln geordnet verlaufen. Nach Landau hängt dieses Vorhandensein von Fibrillen mit der Differenzierungshöhe des Blastomgewebes zusammen. Je höher differenziert der Tumor ist, um so stärker sind die Fibrillen ausgebildet. Landau faßt seine von ihm beschriebenen Tumoren als maligne Geschwülste auf, die kongenital angelegt sind, und die „aus denselben zelligen Elementen aufgebaut sind, die in der physiologischen Ontogenese den Bildungszellen des sympathischen Nervensystems entsprechen." Von den Fibrillen sagt er, daß sie als embryonale Nervenfasern aufgefaßt werden können.

Diese Meinung, die heute als wohlbegründete Tatsache angesehen wird, vertritt auch Pick und Imbert, und Herxheimer erbrachte für sie den endgültigen Beweis. Dessen Tumor glich in Lokalisation und Histogenese den oben angeführten Fällen. Das Wesentliche an Herxheimers Arbeit war der Nachweis, daß die Fibrillen unbedingt als Nervenfasern aufzufassen sind. Dieses Resultat hat

der Autor auf färberischem Wege erhalten. (Bielschowskymethode). Bindegewebsfasern oder Gliafasern, wie sie noch von Schilder angenommen wurden, waren somit ausgeschaltet und die Vermutung Landau's war als richtig bewiesen.

Arbeiten jüngeren Datums stammen außer von Matzdorf noch von Mittelbach und Szekely, deren Neuroblastom eine noch ziemlich unreife Form darstellt.

Die neuesten Untersuchungen hat wohl Rinscheid angestellt (1936). Hier wurden 4 Tumoren des Nebennierenmarkes beschrieben, von denen zwei, Fall 2 und 3 als undifferenzierteste Form gelten (Nervenfasern lassen sich z. B. nicht nachweisen) und die als Sympathogoniome bezeichnet wurden. Fall 1 und 4 konnten auf Grund ihrer histologischen Merkmale als Sympathoblastome betrachtet werden. Neu war bei diesen Geschwülsten der gelungene Nachweis, daß die Nervenfasern mit dem Protoplasma der Geschwulstzellen bezw. protoplasmatischen Fortsätzen derselben zusammenhängen (Fall 1).

Ausführliche Zusammenstellung über bisher veröffentlichte Fälle von Sympathoblastomen haben neben Herxheimer noch Dietrich und Siegmund gemacht.

Eigene Beobachtung.

Nachstehender Fall wurde am Pathologischen Institut des Luitpoldkrankenhauses in Würzburg beobachtet.

Ein neugeborenes Mädchen starb am 22. 6. 1936 nach einer Lebensdauer von 10 Stunden. Die klinische Diagnose lautete: Große Leber? Lues? Mißbildung? Megacolon?

Bei der Sektion wurde als Todesursache festgestellt:

Bandscheibenriß zwischen 1. Brust- und 7. Halswirbel. Gleichzeitig bestand eine pathologisch stark vergrößerte Leber, die als Geburtshindernis wirkte. Nach dem Sektionsprotokoll (Nr. 467/36) ergab sich folgender Befund (gekürzt):

Leiche eines weiblichen Neugeborenen (Gewicht 3400 g, Länge 50 cm) mit allen Zeichen der Reife. Der Leib ist aufgetrieben, der Nabelschnurrest nicht entzündlich verändert. Auf der Vorderseite

des rechten Oberschenkels etwa in der Mitte fühlt man eine wallnußgroße Geschwulst dicht unter der Haut, die auf der Schnittfläche sehr markig und hell ist.

Aus der eröffneten Bauchhöhle fließt ungefähr ein Viertelliter dunkle, blutige Flüssigkeit. Fast der ganze obere Bauchraum wird von der Leber ausgefüllt. Die nicht geblähten Dünndarmschlingen werden fast vollständig von ihr bedeckt. Zwerchfellstand beiderseits oberer Rand der 5. Rippe. Knorpel-Knochengrenzen der Rippen glatt. Die Lungen sind zurückgesunken, die Pleurablätter spiegelnd und glatt. Im Herzbeutel wenig gelbliche, seröse Flüssigkeit. Bei Herausnahme der Brustorgane findet sich zwischen Ösophagus und Halswirbelsäule im paravertebralen Weichteilgewebe eine größere Haematombildung. Zwischen 7. Hals- und 1. Brustwirbel klafft die Wirbelsäule, sodaß in einer Ausdehnung von etwa einem halben Zentimeter das Rückenmark freiliegt; die Bandscheibe ist hier vom 1. Brustwirbel völlig abgerissen.

Das Herz ist von entsprechender Größe, mit regelrechten Gefäßabgängen. Die Herzhöhlen sind nicht erweitert. Peri- und Epicard zart und glatt. Die Lungen sind entfaltet, ihre Schnittflächen zeigen keine Besonderheiten. Die Schleimhaut der Bronchen ist zart und glatt. An den Halsorganen keine Besonderheiten. Die Leber ist sehr stark vergrößert, unter der Oberfläche sind zahlreiche runde und ovale nur wenig hervorragende Gewebsknoten zu erkennen. Die Schnittfläche ist ebenfalls dicht von ähnlichen, bis kirschgroßen, unscharf begrenzten Knoten durchsetzt. Durchwegs sind diese Knoten etwa erbsengroß und unregelmäßig über das Lebergewebe zerstreut. Auf dem Schnitt sind diese Tumorknoten alle von ziemlich heller, weißlichgrauer Farbe und sehr zerfließlich; mit dem Messer lassen sich überall leicht breiige Gewebsmassen abstreifen. Auffallend ist, daß viele Geschwulstknoten von Blutungen und vielleicht auch stark erweiterten und prall gefüllten Bluträumen durchsetzt sind. Die Läppchenzeichnung der Leber ist etwas undeutlich; einzelne Leberläppchenbezirke zeigen starke zentrale Stauung.

Die Gallenwege sind durchgängig, ihre Schleimhaut ist glatt. Die Gallenblase enthält wenig gelbe, flüssige Galle. Keine Thrombenbildung in den Pfortaderästen. Die Milz ist entsprechend groß,

ihre Pulpa nicht vermehrt, fest. Die Schleimhaut der Speiseröhre und des gesamten Magen-Darmtraktus glatt und zart. Das Pankreas zeigt normale Läppchenzeichnung. Die linke Nebenniere ist ziemlich groß und gut lipoidhaltig. An Stelle der rechten findet sich ein etwa hühnereigroßer, zerfließlicher von starken Blutungen durchsetzter Tumor, der in seinen ganzen Erscheinungsformen den obenbeschriebenen Geschwulstknotenbildungen in der Leber gleicht. Reste von Nebennierengewebe sind nicht mehr zu erkennen.

Die leicht zu entkapselnden Nieren sind foetal gelappt. Auf der Schnittfläche entsprechendes Rinden-Markverhältnis; keine Harnsäureinfarkte. Die Schleimhaut der abführenden Harnwege ist blaß und glatt. Die Genitalorgane sind ohne Besonderheiten. Auch die Schädelsektion ergab keinen abnormen Befund.

Die zusammenfassende anatomische Diagnose lautete: Maligner, markiger Tumor der rechten Nebenniere mit Metastasenbildung in der Leber sowie im rechten Oberschenkel. Bandscheibenriß mit paravertebraler Haematombildung.

Die mikroskopische Untersuchung verschiedenster Geschwulstknoten erfolgte nach Fixierung in Formol und Orth'schem Gemisch. Die Präparate wurden als Gefrier-, Gelatin- und Paraffinschnitte angefertigt. Gefärbt wurde mit Haematoxylin, Eosin, Scharlachrot, van Gieson und nach Bielschowsky; auch wurde an frischem Material eine Chromierung vorgenommen.

Mikroskopische Untersuchung:

Nebennierentumor: Bei schwacher Vergrößerung ist an einzelnen Stellen noch eine Nebennierenrindenschicht zu erkennen mit ausgeprägter Fettspeicherung in den Rindenzellen. Das Markgebiet wird völlig ersetzt durch ausgedehnte Tumorbildung. Die Geschwulst ist einerseits von Bindegewebszügen umsponnen und von bindegewebigen Septen reichlich unterteilt, andererseits wächst sie aber auch an verschiedensten Stellen infiltrierend in die spärlichen Reste der Nebennierenrinde hinein, wobei sie zwischen die Rindenzellen sich einschiebend vorwächst; an anderen Stellen ist das Nebennierenrindengewebe offensichtlich völlig zu Grunde gegangen und hier der Tumor bis in die Kapsel infiltrierend eingewachsen. Die Tumorzellen erscheinen zunächst bei schwacher Vergrößerung als rundliche, fast lymphozytenähnliche Gebilde mit dunkelgefärb-

ten chromatinreichen Kernen. An verschiedenen Stellen liegen die Geschwulstzellen zu dichten Haufen gedrängt beieinander. Aber auch darüberhinaus finden sich die Tumorzellen überall zerstreut, bald in größeren, bald in kleineren Grüppchen, zum Teil auch mehr vereinzelt im Bindegewebe liegend. Als Zwischengewebe kann man mitunter eine heller gefärbte feinfaserige Substanz erkennen. Sie liegt zwischen den einzelnen Zellhaufen, sehr kleine Züge oder Streifen bildend. Daneben sind zahlreiche Blutkörperchen zu sehen. Diese lagern sich stellenweise zu soliden Haufen und Strängen zusammen. Sie sind keineswegs zumeist innerhalb von Gefäßen zu finden, sondern liegen frei zwischen den Tumorzellen und den bindegewebigen Septen; zum Teil wechseln ganze Zonen gut erhaltener roter Blutkörperchen mit größeren und kleineren Gruppen von Tumorzellen ab.

Bei starker Vergrößerung fällt zunächst die Unzahl von dicht gelagerten Tumorzellen aus. Diese Zellen haben jetzt zum Teil eine vielgestaltete Form. Rund, oval, birnförmig, ja dreieckig, bald etwas größer, bald kleiner. Großenteils sind es aber Rundzelltypen, lymphozytenähnlich. Sie sind meist dunkel gefärbt, zum Teil aber heller durchscheinend. Protoplasma ist so gut wie nicht vorhanden, sodaß die Kerne fast die ganze Zelle ausmachen. An vereinzelten Stellen freilich sind Zellen zu finden mit größeren und helleren Kernen, und von reichlicherem Protoplasma umgeben. Jedoch bilden diese weitaus eine Minderheit im histologischen Bilde. Die Kerne haben eine stark abgegrenzte Membran. Im Kerninneren erkennt man feinkörnige Gebilde, die oft das Bild eines Speichenrades aufkommen lassen. Bei den heller durchscheinenden Kernen sind deutlich die Chromatinkörper als dunkle Punkte zu erkennen, deren Anzahl variabel ist. Die Anordnung der Zellen läßt eine charakteristische auffallende Neigung zur Häufchenbildung erkennen. Zu Gruppen vereint lagern sich die Zellen zusammen, 10 oder 20 bis mehrere Dutzend bilden solch eine Gruppe. Daneben finden sich auch wieder Einzelkerne im Präparat verstreut. Hin und wieder formen die Zellen sich zu rosettenförmigen Gebilden. Eine Reihe von Zellen bildet dann einen Kranz, oder es sind auch mehrere Schichten der Zellen daran beteiligt. Oft sind diese Rosetten auch erst scheinbar in Bildung begriffen. Zwischen den Zellgruppen, die bis-

weilen eine langgestreckte oder auch in sich zusammenhängende Form haben können, verläuft das oben als feinfaserige Substanz bezeichnete Zwischengewebe. Es lagert sich um die einzelnen Zellgruppen, auch zwischen die Zellen. Die Differenzierung zu Fasern ist jedoch noch minimal. Auch im Hohlraum der Rosetten kann sich dieses Fasergewebe bilden. Von Bindegewebe ist es leicht zu unterscheiden durch die unregelmäßige Anordnung und ihre zierliche Faserstruktur, abgesehen von färberischen Eigenschaften, die weiter unten noch angeführt werden. Auch zeigt das Bindegewebe deutlich Zellen mit langgestreckten Kernen. Weiter sind ganz vereinzelt Gefäße zu erkennen, die mit Blutkörperchen angefüllt sind, wobei sich jedoch auch Tumorzellen innerhalb von Gefäßen finden. Die Blutkörperchen sind weiter im Verein mit Tumorzellen und im Bindegewebe gelagert; vielfach bilden sich auch für sich eng beieinander liegend kleine Häufchen.

Leber: Bei Betrachtung von Leberschnitten fällt auf, daß das Lebergewebe von ausgedehnten Metastasen durchsetzt ist. Überall sind Herde von überaus zahlreichen Tumorzellen infiltrierend in die Leber eingewachsen. Vom eigentlichen Lebergewebe ist nicht viel mehr vorhanden. Zwischen den einzelnen Tumorkomplexen verlaufen noch z. T. recht breite Bindegewebsstreifen, die aber ebenfalls infiltriert sind.

Bei Betrachtung solcher Tumorbezirke findet man wie bei der Nebenniere Zellhäufchen in bald größerem, bald kleinerem Ausmaße mit hellerem, spärlichen Fasergewebe. Die Zellen sind genau wie beim Tumor der Nebenniere beschaffen, sodaß sich deren nähere Beschreibung hier erübrigt. Es finden sich auch die typischen Rosetten. Fasersubstanz findet sich seltener und meist nur schwer als feine Netz- und Faserzeichnung erkennbar. Überall liegen oft ganze Gruppen und Nester von roten Blutkörperchen außerhalb von Gefäßen im Bereiche der Tumorknoten. An den Randpartien sind stark erweiterte und gestaute Kapillaren zu finden, in die die Tumorzellen sich vielfach hinein entwickeln. Auch infiltrierend durchwachsene Glisson'sche Kapseln mit Gefäßen und Gallengangsresten sind zu erkennen.

Von wesentlicher Bedeutung für die Identifizierung der Geschwulst sind die van Gieson-Färbung und die Färbung auf Nerven-

fasern nach Bielschowsky. Dabei ergibt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den sich leuchtend-rot färbenden Faserstrukturen des Bindegewebes, das in septenartigen Zügen die Nebennierengeschwulst und ihre Metastasen durchzieht, und den obenbeschriebenen feinfaserigen Gebilden in den Tumorkomplexen. Es läßt sich deutlich verfolgen, daß nur wenige gröbere und feinere Bindegewebsfaserzüge in die Geschwulstzellmassen eindringen, daß vielmehr das Bindegewebe meist in zusammenhängenden Septen und Streifen entwickelt ist. Von diesen Faserzügen lassen sich mit der Bielschowskymethode ganz feine Faserbildungen deutlich abtrennen, die innerhalb der Geschwulstzellgruppe sich finden. Vielfach läßt sich dabei eine direkte Beziehung zu den Geschwulstzellen feststellen. Sie sind nicht nur viel feiner als die plumperen Bindegewebsfasern, teilweise überhaupt nur angedeutet, sondern entwickeln sich auch, wie oft mit Ölimmersion deutlich festzustellen ist, aus dem Protoplasma der Tumorzellen heraus. Mitunter bilden sie Verbindungen zwischen einzelnen oder mehreren Zellen. Kolbenförmige Anschwellungen, wie sie H e r x h e i m e r beschreibt, konnten allerdings nicht eindeutig nachgewiesen werden. Überhaupt muß betont werden, daß diese Faserbildungen nur sehr gering und kurz entwickelt und zum Teil nur angedeutet sind. Daß es sich bei der Faserbildung nicht um Neuroglia handelt, geht aus der Färbemethode hervor. Irgendwelche fertig gebildeten Ganglienzellen sind nicht vorhanden, wenn sich auch mitunter größere unregelmäßige Zellformen finden, deren Deutung Schwierigkeiten macht, wenn man nicht einfach Quellungsvorgänge und besonders unentwickelte, schnell zu Grunde gehende Zelltypen annehmen will. Chromfärbbare Zellen wurden ebenfalls nicht gefunden. Milz, Niere und Lunge erwiesen sich mikroskopisch, wie schon makroskopisch, als unverändert.

Auf Grund des Obduktionsbefundes und der mikroskopischen Untersuchung handelt es sich hier um einen Tumor der rechten Nebenniere, ausgehend von Sympathikusbildungszellen mit geringer Neigung zur Bildung von feinsten Nervenfasern. Diese Bildungszellen stellen in ihrer Hauptmasse die noch undifferenzierte Form der Sympathogonien dar. Somit kann der Tumor in die mit

Sympathogoniome bezeichnete Gruppe der Neuroblastome eingereiht werden.

Differentialdiagnostisch war natürlich bei der vorliegenden Geschwulst an ein Sarkom zu denken. Besondere Merkmale der Tumorzellen im histologischen Bilde lassen jedoch diese Diagnose fallen. Diese charakteristischen Merkmale der Tumorzellen beziehen sich auf ihre Form und ihre Lage. Dabei zeigen sich Verhältnisse, wie sie bei jedem mit Neuroblastom im allgemeinen, oder Sympathogoniom im besonderen bezeichneten Tumor vorgefunden wurden, nämlich einmal die plasmaarmen Zellen mit ihren chromatinhaltigen Kernen, und dann die auffallende Neigung dieser Zellen zur Häufchen- und Rosettenbildung. Diese Zustandsbilder wurden von Autoren, die ihre Fälle mit Sicherheit zu dieser Geschwulstgruppe rechnen konnten, immer wieder beschrieben.

Die Annahme, daß ein Tumor chromaffiner Zellen vorliegen könnte, wurde durch die eigens darauf vorgenommene spezifische Chromfärbung verneint. Der Nachweis solcher Zellelemente verlief negativ.

Neben den Geschwulstzellen, die wie schon erwähnt, entwicklungsgeschichtlich noch auf der Stufe der Sympathogonien stehen, deutet auch die feinfaserige Zwischensubstanz auf das Vorhandensein eines noch völlig unreifen Neuroblastoms hin. Das zum Teil mit Geschwulstzellen in deutlicher Beziehung stehende Fasergewebe kann wohl als solches erkannt werden, und muß nach färberischen und morphologischen Eigenschaften als sich bildende Nervenfasern betrachtet werden. Jedoch die typischen Verhältnisse, wie sie bei den Sympathoblastomen gefunden wurden, konnten hier nicht nachgewiesen werden. So kann z. B. nicht von einer wellenförmigen Anordnung der Fasern die Rede sein oder von bündeliger Zusammenlegung von Faserelementen. Es konnten auch nicht wellenförmige Verdickungen am Ende oder im Verlaufe der einzelnen Fibrillen nachgewiesen werden, wie das Herxheimer beschrieb. Auch die „Korbzellen" von Rinscheid waren nicht zu erkennen.

Demnach dürfte es sich hier um eine noch wenig entwickelte Vorstufe der Sympathoblastome handeln, die, wie bereits erwähnt, mit Sympathogoniom bezeichnet wurde.

Von anderen diese Art der Tumoren bezeichnenden Eigenschaften sei hier die Metastasierung erwähnt.

Die Neigung zu Metastasen wird von allen Autoren anerkannt, und zwar wird, wie die Literatur zeigt, die Leber am vorwiegendsten von Tochterherden befallen. Auch in unserem Falle war gerade die Leber überaus stark von Metastasen durchsetzt. Natürlich kommen auch in anderen Organen Metastasen vor, so in Lymphknoten und im Knochensystem, hier wieder z. B. im Schädelknochen, wie Landau berichtet. Es sei hier auch an die Metastase im Oberschenkel unseres Falles erinnert.

Primärherd war fast immer die Nebenniere. Herxheimer fand bei 25 bekannten Fällen 21, bei denen die Geschwulstbildung von der Nebenniere ausging. Zu den wenigsten Fällen waren andere Teile des Sympathicus Ausgangspunkt, wie z. B. der Halssympathikus (Fall Martius). Von den Primärherden aus können dann die Metastasen auf dem Lymph- und Blutwege entstehen. Für Letzteres sprechen die bei unserer mikroskopischen Untersuchung beobachteten Gefäßeinbrüche.

Haemorrhagien waren makroskopisch, wie mikroskopisch deutlich nachzuweisen, was wieder in das Gesamtbild der Neuroblastome paßt (Herxheimer).

Besonders charakteristisch aber ist das jugendliche Alter der Befallenen. Nur Säuglinge oder Kinder im frühesten Lebensalter sind die Träger solcher Geschwülste. Nach Herxheimer war das älteste Kind 9 Jahre. Der größte Teil erreichte nur das Alter von einigen Monaten. Manche waren Totgeburten, oder starben kurz nach der Gebrut. In die Reihe der Letztgenannten gehört auch unsere Beobachtung. Diese Tatsachen weisen auf die große Malignität der Neuroblastome hin. Wurden bei älteren Personen Geschwülste gefunden, die auf das sympathische Nervensystem zurückgingen, so waren es immer ausgereifte Formen, Ganglioneurome. Nimmt die Reifung der Geschwülste zu und steigt die Gewebsdifferenzierung, so nimmt naturgemäß die Malignität ab. Umgekehrt im ganz jugendlichen Alter: Je früher die blastomatöse Wucherung beginnt, umso maligner sind die Tumoren, weil die Gewebsdifferenzierung noch am unvollkommendsten ist. Ein Bei-

spiel hierfür sind die Resultate von Martius und auch Landau äußerte sich in diesem Sinne.

Von Interesse sind noch kurz zwei statistische Punkte. In den meisten Fällen fanden sich die Geschwülste auf der linken Körperseite lokalisiert. Unser Fall dagegen zählt zu den seltenen Fällen der Rechtsseitigkeit.

Weiter wird angegeben, daß das weibliche Geschlecht häufiger befallen sei als das männliche, was wieder durch unseren Befund bestätigt wird.

Ich möchte zum Schluß eine kurze Zusammenfassung geben:

Die in dieser Arbeit als eigene Beobachtung beschriebene Geschwulst der rechten Nebenniere eines Neugeborenen stellt mit ihren Metastasen einen Tumor dar, der seinen Ausgangspunkt in den sympathischen Bildungszellen des Nebennierenmarkes hat. Da diese Bildungszellen trotz angedeuteter Nervenfaserbildung noch auf einen frühen Differenzierungsgrade stehen, muß der Tumor als eine Vorstufe der Sympathoblastome gewertet werden. Ich möchte ihn daher zu den Sympathogoniomen rechnen, analog den Fällen von Mittelbach und Szekely und Rinscheid (Fall 2 und 3).

Hauptmerkmale dieser Geschwulsttypen sind:

Stark jugendliches Alter der Träger, unausgereifte Form, Malignität, Metastasen und Blutungen. Die Tumorzellen zeichnen sich aus durch Protoplasmaarmut, stark chromatinhaltige, teils vielgestaltige, meist aber rundliche Kerne, die das unbedingte Bestreben der Häufchen- und Rosettenbildung zeigen und mitunter eine faserige Zwischensubstanz bilden; letztere erwies sich nach der Bielschowsky-Färbung auf Nervenfasern z. T. als Nervenfasersubstanz. Von Belang ist noch der topographische Nachweis zum sympathischen Nervensystem, der ja auch mit der Lokalisation der Primärgeschwulst im Nebennierenmark gegeben ist.

Ich gestatte mir, Herrn Dozenten Dr. Erich Müller an dieser Stelle für die liebenswürdige Überlassung des Themas, sowie für die freundlichen Ratschläge bei der Abfertigung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Ehrenwörtliche Erklärung.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine anderen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Harald Hepting.

Literaturverzeichnis.

1. Barnewitz: „Zur Kenntnis der Neuroblastoma sympathicum", Frankfurter Zeitschr. f. Path. 1922, Bd. XXVI, S. 317.
2. Borst: „Die Lehre von den Geschwülsten", I. Bd; S. 240.
3. Fischer: „Zur Kenntnis der Neurome des Sympathicus" Frankf. Zeitschr. f. Path. 1922; Bd. XXVIII, S. 603.
4. Henke und Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Bd. VIII.
5. Herxheimer: „Über Tumoren des Nebennierenmarkes, insbesondere des neuroblastoma sympathicum" Ziegler's Beitr. z. Path. Bd. 57, S. 112.
6. Küster: „Über Gliome der Nebenniere." Virchow's Archiv Bd. 180; S. 117.
7. Landau: „Die malignen Neuroblastome des Sympathicus". Frankf. Zeitschr. f. Path. 1912, Bd. XI, S. 26.
8. Martius: „Maligner Sympathoblastentumor des Halssympathicus, teilweise ausdifferenziert zu gutartigem Ganglioneurom". Frankf. Zeitschr. f. Path. 1913, Bd. XII, S. 442.
9. Matzdorff: „Das Sympathogoniom der Nebenniere." Virchow's Arch. Bd. 266, S. 416.
10. Mittelbach und Szekely: „Ein Fall von Neuroblastom des Nebennierenmarks mit mehreren Mißbildungen". Frankf. Zeitschr. f. Path. 1935; Bd. XLVII, S. 517.
11. Rinscheid: „Zur Morphologie der Neuroblastome des Nebennierenmarkes." Virchow's Arch. Bd. 297, S. 508.
12. Schilder: „Über das maligne Gliom des sympathischen Nervensystems". Frankf. Zeitschr. f. Path. 1909, Bd. III, S. 317.

Lebenslauf.

Am 21. April 1912 wurde ich als Sohn des Fabrikanten Ernst Hepting in Furtwangen (Schwarzwald) geboren. Von 1926 an besuchte ich die Aufbau-Oberealschule in Lahr/Baden, wo ich Ostern 1932 die Reifeprüfung ablegte.

Mit dem Sommersemester 1932 begann ich das Studium der Zahnheilkunde in Freiburg i. Br. Im Wintersemester 1933/34 bestand ich daselbst das Physikum. Anschließend studierte ich in Rostock und Würzburg. In Würzburg legte ich im Wintersemester 1935/36 das zahnärztliche Staatsexamen ab und erhielt am 29. April 1936 meine Approbation. Seither war ich in der konservierenden Abteilung der Universitäts-Zahnklinik Würzburg als Assistent tätig.

Würzburg, im Dezember 1936.